Aus der Pathologischen Anstalt der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. R. Rößle)

Beitrag zur Kenntnis der Varianten der Gaucherschen und Niemann-Pickschen Krankheit

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Ernst Jenny

aus Basel

Weida i. Thür. 1930

Druck von Thomas & Hubert, Spezialdruckerei für Dissertationen.

Von der medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. Robert Rößle
am 30. Mai 1929.

Das Schrifttum der letzten Jahre hat uns hauptsächlich im Anschluß an die Pickschen Untersuchungen eine starke Bereicherung unserer Kenntnisse über diejenigen Störungen des Lipoidstoffwechsels gebracht, bei denen Veränderungen einer ganzen Anzahl von Organen, insbesondere von Leber und Milz, auftreten. Zu diesen Krankheiten gehören in erster Linie die von Gaucher 1882 beschriebene und nach ihm benannte und die von Niemann und dann von Pick abgetrennte Niemann-Picksche Krankheit. Der Morbus Gaucher — die neueste Arbeit von Pick zählt davon nunmehr 50—60 anatomisch gesicherte Fälle — ist zum Ausgangspunkt aller späteren Forschungen geworden; er sei darum auch zuerst in knappen Zügen umrissen.

Klinik. Wie schon Gauchers Thèse de Paris: „Epithélioma primitif de la rate, Hyperthrophie idiopathique de la rate sans leucémie" deutlich macht, springt bei dieser Krankheit die Milzschwellung am meisten ins Auge. Pick gibt als Durchschnittsgewicht des Organs bei Erwachsenen 2700 g an. Merkwürdig ist, daß dieser Tumor relativ selten erhebliche Beschwerden macht. Zum Teil erklärt sich das wohl durch sein langsames Wachstum, das sich über Jahre und Jahrzehnte erstreckt; denn die Gauchersche Krankheit verläuft ultrachronisch; sie tritt oft bei Geschwistern auf, ist aber nicht erblich. Rasch zum Ende führt bloß eine bei Kleinkindern und Säuglingen beobachtete Form. Beschwerden bestehen in Gestalt von ziehenden Schmerzen im Epigastrium und linken Hypochondrium, denen anatomisch eine Perisplenitis zugrunde liegt. Des weitern kommen Funktionsstörungen der linken Niere vor. Stets begleitet wird die Milzschwellung von einer starken Vergrößerung der Leber. In spätern Stadien des Leidens finden wir den Patienten abgemagert, seinen

Rumpf aber tonnenförmig aufgetrieben infolge des beträchtlichen Umfanges von Milz und Leber. An seiner Haut fällt eine eigentümliche bronzefarbene Pigmentierung auf, die besonders an belichteten Stellen, also an Gesicht, Hals und Händen, hervortritt. Ist eine Anaemie vorhanden, so gleicht sie dem chlorotischen Typus. Thrombopenie stellt sich erst nach längerm Bestehen der Krankheit ein und kommt zum Ausdruck in Gestalt von Epistaxis, Haemoptoë und Metrorrhagien. Zu den Früherscheinungen gehört auch eine Leukopenie, die aber selten höhere Grade erreicht. Klagen über Schmerzen am untern Femur- und obern Tibiaende, oder an Rippen und Sternum weisen auf eine Beteiligung des Knochenmarkes hin. Der Tod erfolgt meistens an intercurrenten Krankheiten. Aufschieben läßt er sich nach Henschen durch Splenektomie, welche, als Frühoperation, den Kranken auf lange hinaus wenigstens klinisch heilt. Die Diagnose sichert man vorher, indem man die Milz punktiert und das gewonnene Material mikroskopisch untersucht.

Histologische Anatomie. An Nativpräparaten bekommt man da Zellen mit homogenem, opakem Leib zu Gesicht, „der in seinem eigentümlich matt hyalinen Glanz an eine amyloide Scholle erinnert". In Paraffinschnitten erscheint das Plasma „knittrig-wolkig", durch feinste Fibrillen in ein zartes Netzwerk unregelmäßiger Maschen aufgeteilt. Die Kerne sind dunkel gefärbt, mit unregelmäßiger Kontur, liegen, wenn in der Einzahl vorhanden, meist exzentrisch. Als Teilungsform wurde die amitotische sichergestellt. Die Zahl der Malpighischen Körperchen ist vermindert, wohl nur relativ, weil sie sich auf das ganze Gebiet der vergrößerten Milz verteilen müssen, und weil sie durch die Gaucher-Zellen auseinandergedrängt werden; diese liegen in rundlichen Nestern oder auch in unregelmäßig begrenzten Feldern beisammen. Kleine Arterien durchbrechen oft die Nester, deren Zellen zuweilen direkt an die Media angrenzen. Die Größe der Gaucher-Zellen schwankt zwischen 20 und 40 μ; ihr Zelleib ist schwach oxyphil und färbt sich mit der Mallory-Methode schön blau. Pigment fehlt höchstens bei Säuglingen ganz. Sonst liegt es als Haemosiderin (Turnbull-Reaktion) in den Trabekeln oder Sinusendothelien.

Die Leber ist nach Brill-Mandlebaum-Libmann[1] mit einer diffusen Zirrhose ohne Gallengangswucherung am Krankheitsprozeß beteiligt; die Blutkapillaren der Läppchen sind mit Gaucher-Zellen gefüllt, bei Säuglingen in den zentralen, bei den Erwachsenen in den peripheren Bezirken. Ferner wird die Glissonsche Kapsel durch eingelagerte Gaucher-Zellen verbreitert, welche sich gern in Zügen anordnen und sich zu Synzytien vereinigen.

Ähnliche Verhältnisse treffen wir an den innern Lymphknoten. Sie sind ganz verschieden stark befallen und enthalten relativ mehr Pigment als die Milz.

Aus dem Grade wie das Knochenmark ergriffen ist, kann nicht auf die Krankheitsdauer geschlossen werden. Die Zellen neigen hier zur Elongation, sind bald herdförmig, bald diffus in das Mark eingelagert.

In andern Organen ließen sich bei typischen Fällen Gaucher-Zellen nicht mit Sicherheit feststellen.

Chemie. Das Material, welches die Gaucher-Zellen anfüllt, ließ sich durch Epstein und Lieb als das zu den Sphingogalaktosiden gehörende Kerasin identifizieren, ein Galaktose enthaltender Fettsäureester des ungesättigten, zweiwertigen Aminoalkohols Sphingosin $C_{17}H_{35}O_2N$.

Histogenese. Die speichernden Zellen sind in der Milz Zellen des Retikulums, der Pulpa und der Malpighischen Körperchen sowie der Adventitia der kleinen Arteriolen.

Die Gaucher-Zellen der Leber entstammen der feinen retikulären Schicht zwischen dem Kapillarendothel und den Parenchymzellen; ferner noch aus den Klasmatocyten der Glissonschen Kapsel. Die Gaucher-Zellen der Lymphknoten rekrutieren sich aus den Retikulumzellen, und diejenigen des Knochenmarks haben ebenfalls die Retikulumzellen mit großer Wahrscheinlichkeit zur Matrix.

Pathogenese. Die meisten Autoren erblicken heute in der Gaucherschen Krankheit eine primäre Stoffwechselstörung auf konstitutioneller Grundlage. Charakteristisch für die Krankheit ist also erstens, daß ein abnormes Stoffwechselprodukt, das

[1] Zitiert nach Pick.

Kerasin, in bestimmten, morphologisch gut charakterisierten Histiocytenformen gespeichert wird, und zweitens, daß dieser Prozeß sich beschränkt auf Milz, Leber, innere Lymphknoten und Knochenmark.

Pathogenese und Klinik. Damit ist das Leiden verhältnismäßig gut abgegrenzt gegen die Niemann-Picksche Krankheit, welche ebenfalls eine primäre Stoffwechselstörung auf konstitutioneller Grundlage vorstellt. Bis jetzt sind nach der Angabe Picks 15—20 anatomisch gesicherte Fälle bekannt, die zum großen Teil Mädchen jüdischer Abkunft betreffen und regelmäßig schon im frühen Kindesalter ad exitum gekommen sind. Der Grund des frühzeitigen Todes leuchtet ohne weiteres ein: Die Speicherung des falschen Stoffwechselproduktes findet bis weit in die spezifischen Organparenchyme hinein statt. Mikrochemisch gelingt es, Phosphatide nachzuweisen. Diese Lipoidsubstanzen kreisen in dem durch sie „lipämisch getrübten" Blut und werden in fast allen Organen niedergelegt. Bevorzugt freilich sind zunächst wiederum die an Retikuloendothelien reichen Organe, Milz, Leber, Knochenmark, Lymphknoten. Sind aber erst einmal diese Dépôts überfüllt, so werden eben die spezifischen Parenchymzellen zur Aufstapelung gezwungen. Dadurch werden wohl die Organe insuffizient und das Kind geht zugrunde. Die qualitative und quantitative Intensität des Vorganges erklärt es also, weshalb bloß Säuglinge die sicheren Niemann-Pickschen Fälle geliefert haben. Die Kinder bleiben in der Entwicklung stehen, der Leibesumfang nimmt ständig zu, Milz und Leber sind als harte Tumoren zu fühlen, an den belichteten Stellen der Haut entwickelt sich ein bräunliches Kolorit. Lymphknoten werden tastbar. Aszites und Oedeme stellen sich ein, und der Tod erfolgt an Erschöpfung oder an interkurrenten Erkrankungen.

Anatomie, Histologie. Am Sektionstisch finden wir eine stark vergrößerte, derbe Milz mit bunter, rot bis gelber Schnittfläche. Diejenige der ebenfalls vergrößerten Leber gleicht der einer Fettleber, die Lymphknoten sind von einer überwiegend gelben Farbe, ebenso das Knochenmark. Ähnlich gefärbt sind die Nebennieren, bald das Mark mehr, bald die Rinde, die Thymusdrüse.

Das Mikroskop zeigt nun nicht nur an den eben genannten, sondern auch an makroskopisch unveränderten Organen eine Einlagerung von zahlreichen 30—60 μ großen, schaumigen oder wabigen Zellen mit Lipoideinschluß. Sie sind rund, oval oder polyedrisch mit ein bis zwei Kernen, die bald bläschenförmige, bald pyknotische Gestalt haben. In der Milz liegen sie völlig ungeordnet. In der Leber ist das trabekuläre Gerüst erhalten; außer den Kupfferschen Zellen sind auch die Epithelien „vakuolarisiert". Das Lymphdrüsenparenchym ist größtenteils ersetzt durch diese großen Zellen, die Thymusdrüse fast gänzlich davon substituiert. Ferner werden Schaumzellen gefunden in der Magen- und Darmwand, den Glomerulusepithelien, im Pankreas, in den Alveolarsepten der Lungen, in Muskeln, Gefäßen, Nerven und im lockeren Bindegewebe.

Die vorliegende Darstellung der beiden Krankheiten folgt den zahlreichen grundlegenden Arbeiten Picks. Um die Bilder nicht zu sehr zu komplizieren, ist auf Streitfragen im vorhergehenden Abschnitt nicht eingetreten worden. Sie sollen jetzt noch kurz berücksichtigt werden, um so mehr als die mir von Herrn Prof. Rößle zur Bearbeitung überlassenen zwei Fälle beide der Gruppe „Lipoidzelliger Splenohepatomegalien" beizurechnen sind, welche von den scharf umrissenen Typen Picks abweichen; die strittigen Punkte werden so erneut in den Vordergrund gedrängt.

Streitfragen. I. Fraglich ist noch die Pathogenese vor allem des Morbus Gaucher. Für den Typus Niemann ist sie wohl klar gestellt, seit man bei den erkrankten Säuglingen eine Lipo-Lipoidaemie gefunden hat. Ähnlich werden ja auch bei der experimentellen Cholesterinaemie die Lipoidsubstanzen in den Geweben gespeichert, ein Vorgang, der den Zellen aufgenötigt wird. Andererseits läßt sich eine Erkrankung der Zelle selbst denken im Sinne einer Dysfunktion; denn eine primäre Lipaemie, wie z. B. beim Diabetes, muß nicht notgedrungen zu einer Infiltration der Gewebe führen. Es muß der besonders gearteten Lipaemie also noch eine spezielle Organ- oder Zelldisposition die Hand reichen, damit die Niemann-Picksche Krankheit zustande kommt. Die Straßburger Autoren Corcan, Oberling und Dienst

glauben die Leber, als Reglerin des Lipoidspiegels im Blut, für die Lipaemie verantwortlich machen zu können.

Für die Gaucher-Krankheit liegt der Fall etwas komplizierter; es fehlen bis jetzt alle Anhaltspunkte dafür, daß z. B. im Blut abnorme Stoffe kreisen, die gespeichert werden. Stammt die Gauchersche Substanz in den Zellen nun gleichwohl von außen oder soll man sich eine „Kerasinphanerose" vorstellen? Nimmt die Zelle zu viel auf oder gibt sie zu wenig ab? Es ist besonders E. J. Kraus, welcher die Ansicht verficht, daß beim Typus Gaucher der retikuläre Apparat primär erkrankt sei im Sinne einer pathologischen Funktionssteigerung; daraus resultieren sekundär die Stoffwechselstörungen. Demgegenüber nimmt Pick eine primäre, nicht erbliche, familiäre Stoffwechselstörung an; ob es sich dabei um einen Fehler im Ablauf normaler Stoffwechselvorgänge (intermediäre Störung) oder um eine „Abbiegung nach einer völlig aus der Norm liegenden Richtung" handelt, ist freilich noch ungewiß.

II. Immer noch nicht ganz abgeklärt ist auch die Histiogenese der Gaucher-Zellen und Niemann-Pick-Zellen. Für die Zellen vom Typus Gaucher kommt in erster Linie das Retikuloendothel in Betracht; besonders deutlich ist das in der Milz zu erkennen; dann auch in Lymphknoten und Knochenmark; die Leber war lange Zeit ein Schmerzenskind, doch hat schon Kraus es für möglich gehalten, daß sich die Gaucher-Zellen der Leber vom „Grenzhäutchen" der Leberkapillaren herleiten. Oberling und Woringer bestätigen dies auf Grund ihrer Beobachtungen an Säuglingslebern: Leber- und Sternzellen sind vollkommen intakt; es muß also nach einer neuen Matrix gesucht werden, und diese sehen sie besonders ausgeprägt bei Leberoedem in Form eines „espace réticulé" einer „véritable gaine lymphatique". Die ihr angehörigen Zellen entsprechen genau den retikulären Elementen der Milz. Andere Entstehungsorte liegen in der Adventitia kleiner Milzarterien. Diese Zellen sollen zum Teil Myelocyten liefern in Erinnerung an eine foetale Potenz und andererseits die Gaucher-Zellen. Daher findet man in der Milz neben den großen Zellen auch noch Elemente der Myelopoese. In der Leber spielen in zweiter Linie die Klasmatocyten der Glissonschen Kapsel eine

Rolle in der Entwicklungsgeschichte der Gaucher-Zellen. Endlich lassen sich noch Stimmen hören, die für eine Beteiligung der Sinusendothelien eintreten; so Epstein; und Oberling schreibt: „Cette transformation gauchérienne des cellules endothéliales n'est pas fréquente nous insistons sur ce fait, mais elle est indiscutable."(!)

Unbestritten ist die Genese der Niemann-Pick-Zellen aus Retikulumzellen in erster Linie, dann aber auch aus Endothelien, Histiocyten und endlich auch aus den spezifischen Organparenchymzellen.

III. Ein Hauptstreitpunkt betrifft noch die Ausbreitung der Gaucher-Zellen: Beschränkt sich die Gaucher-Zelle nur auf die von Pick angegebenen Organe Milz, Leber, innere Lymphknoten und Knochenmark? Ruska hat z. B. im Thymus und in den Lymphfollikeln des Darms Gaucher-Zellen gefunden. Oberling und Woringer sahen in den Alveolensepten von Säuglingslungen große Zellen, die eine frappante Ähnlichkeit mit Gaucher-Zellen hatten, und in der neuesten Zeit ist es Hamperl gewesen, der in seinem Fall, einem zunächst klassischen Gaucher, doch Abweichungen vom Gewöhnlich-beschriebenen hat nachweisen können: Sein Thymuspräparat zeigt Zellen, wie sie für Gaucher typisch sind. Ähnliche Verhältnisse liegen in den Tonsillen vor. Die retikuläre Zone der Nebennierenrinde faßt Nester und Stränge von Gaucher-Zellen in sich. Ferner liegen in den Alveolarsepten und Alveolen der Lungen große helle Zellen, die ganz den Gaucher-Zellen gleichen; und eben solche sind in den Randanteilen der Peyerschen Haufen und, fragliche allerdings, im Zottengerüst des Darms zu finden. Interessant ist außerdem im Falle von Hamperl, daß sich die Ergebnisse der chemischen Milzanalyse denen bei typischen Niemann-Pick-Fällen nähern — andererseits wurde aber Kerasin nachgewiesen. Es scheint also Krankheitsbilder zu geben, welche die Mitte innehalten zwischen Morbus Gaucher und Morbus Niemann-Pick. Allerdings sind solche erst bei Säuglingen beobachtet. Das führt uns endlich noch auf zwei Sonderformen des Morbus Glaucher, deren eine den Säugling betrifft und uns vor allem angeht, während die andere noch anhangsweise eine kurze Würdigung erfahren soll.

Sonderformen. I. Oberling und Woringer gebührt wohl das Verdienst, in dem Vorkommen der Gaucherschen Krankheit beim Säugling den Grund zu deren Besonderheiten erfaßt zu haben. Sie ist charakterisiert durch einen überstürzten Ablauf des Krankheitsprozesses. Die Kinder gehen an Kachexie zugrunde. Haemochromatose soll nicht bestehen. Morphologie und Inhalt der Zellen entsprechen vollkommen dem bei Erwachsenen Gewohnten. An der Milz jedoch ist eine „Transformation gauchérienne totale" auffällig. Andererseits fehlen Nekrosen und haemorrhagische Herde. Infolgedessen fällt auch die Eisenreaktion so gut wie negativ aus. In der Säuglingsleber trifft man Gaucher-Zellen bloß in den zentralen Läppchenteilen, nicht aber in der Glissonschen Kapsel und den bindegewebigen Septen. Knochenmark und Lymphknoten zeigen nichts Besonderes. Beachtung verdienen noch die Befunde in der Lunge, die oben schon berücksichtigt worden sind. Ein Novum in der Säuglingspathologie bilden die nervösen Störungen. Klinisch äußern sie sich in Somnolenz, Apathie, Opisthotonus, Muskelrigidität, laryngospasmus-ähnlichen Krisen, Trismus, gesteigerten Sehnenreflexen, Strabismus, Sensibilitätsstörungen. Diese Erscheinungen entsprechen dem Bild der kompletten Dekortikation. Zuweilen treten auch unerklärliche Temperaturen auf. Die anatomische Grundlage besteht in einer Degeneration von Pyramidenzellen in der Rindenschicht.

II. Dies Bild erinnert entfernt an den Befund bei der amaurotischen Idiotie, welche zuweilen mit der Niemann-Pickschen Krankheit vergesellschaftet ist; doch kommt sowohl diese als auch das Tay-Sachs'sche Leiden für sich allein vor. Wie es also eine „cerebrale Form der Niemann-Pickschen Krankheit" gibt, so hat Herzenberg auch eine Skelettform beschrieben. Diese betraf ein jüdisches Mädchen von allerdings 5 Jahren, während sonst die längste Lebensdauer bei der Niemann-Pickschen Krankheit 20 Monate betrug. Das Kind zeigte an der Haut Petechien, denen Infiltrate von Niemann-Pickschen Zellen zugrunde lagen, am Schädel zahlreiche, von einer grell-gelben, weichen Masse ausgefüllte Knochendefekte, an der Dura ebensolche Massen, im dunkelroten Knochenmark graugelbe Herde, eine mäßige Milz- und Lebervergrößerung und Schwellung der

der innern und äußern Lymphknoten. Mikroskopisch ließen sich in allen befallenen Organen und hauptsächlich in den Knochen Niemann-Picksche Zellen nachweisen. Die Beteiligung des Skeletts war eine auffallend ähnliche, wie Pick sie bei seiner ossuären Form des Morbus Gaucher beschrieben hat. Gleichwohl hat Lubarsch es abgelehnt, den Fall Herzenberg als Niemann-Picksches Analogon zur Gaucherschen Skeletterkrankung zu betrachten, weil, abgesehen von den Skelettveränderungen, kein Morbus Niemann-Pick übrig bleibe, während bei den ossuären Formen vom Typus Gaucher, neben den Störungen am Skelett, noch eine klassische Splenohepatomegalie Gaucher vorliege. Die neueste Forschung hat den Fall Herzenberg einer dritten Form von Stoffwechselstörungen, dem Typus Christian, zugezählt, auf den wir hier bloß soweit eingehen wollen, als kurz bemerkt sei, daß neben den uns hier interessierenden beiden Krankheiten H. Christian 1919 eine dritte Form von Störungen des Lipoid-Stoffwechsels mit Defekten der Schädelknochen, Exophthalmus und Diabetes insipidus beschrieben hat. Es braucht nach Pick zweierlei Dispositionen: erstens zur Gaucher-Krankheit im allgemeinen und zweitens zur Skelettform im besonderen. Bei den zur Obduktion gekommenen Fällen stehen die Gewichte von Milz und Leber hinter den Durchschnittsgewichten dieser Organe beim gewöhnlichen Typ nicht unmerklich zurück. In den kurzen und platten Knochen ist die meist porotische Spongiosa teils von diffuser, teils von fleckiger, gelblicher oder graulicher Einlagerung erfüllt. Diese beiden Arten, die diffuse und die diffusknotige, gibt es auch in der Markhöhle der großen Röhrenknochen. Oft sind die Gaucher-Zellen spindelig, in Fascikeln angeordnet, die sich durchflechten können; die Knochenrinde wird von innen heraus aufgezehrt, die Kortikalis jedoch nie durchbrochen. Halten die Knochen der mechanischen Beanspruchung nicht mehr Stand, so stellen sich Frakturen und Gibbusbildung ein. Das Gaucher-Zellen-Gewebe hat eine starke Neigung zur Nekrose und zu fibrösem Ersatz; andererseits ist auch in Milz und Leber ein eigentümlicher Schwund der Gaucher-Zellen beobachtet worden, ein „schattenhaftes Dahinschwinden“. Gleichzeitig werden diese Stellen bindegewebig ersetzt.

Nach diesem Überblick wenden wir uns unsern beiden Fällen zu.

Der erste Fall (aus dem pathologischen Institut Jena) betrifft einen drei Monate alten, männlichen Säugling nichtjüdischer Abstammung, der mit der Diagnose Keratomlacie, Irisprolaps, Pädatrophie, Leberzirrhose auf die Kinderklinik eingewiesen wird. Nach den Angaben der Krankengeschichte, für deren Überlassung ich Herrn Prof. Ibrahim in Jena bestens danke, ist das Kind, eine Frühgeburt, stets künstlich ernährt worden; stets regelrechte Stühle; Husten seit einiger Zeit. Die Klinik findet eine hochgradige Atrophie, ikterischen Farbenton der trockenen, runzeligen Haut, kleine Drüsen hinter den Ohren und am Nacken, etwas vorgetriebenen Leib, Milz hart, ein Querfinger, die vergrößerte Leber drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens, ein Blutbild mit 2920000 Roten, 26800 Weißen und 43% Hgb. W. R. und Pirquet negativ; Stuhl stets richtig; kein Fieber. Die Sektion ergibt folgendes:

Sektionsprotokoll Nr. 159/22. Jena (Obduzent Prof. Rößle).

3 Monate alter Knabe.

Leiche eines äußerst abgezehrten männlichen Kindes mit schlaffen Gliedern, schlaffer, faltiger, trockener, schuppender Haut mit reichlichen Wollhaaren. Das Gesicht ist greisenhaft. Die Haut hat einen grauen, nur schwach ins gelbliche spielenden Farbenton. Deutlicher gelb sind die Augenbindehäute. Hoden im Hodensack. Knorpelknochengrenzen scharf. Das Knochenmark ist blutreich, Knochen leicht schneidbar. Die Rippenknorpelgrenzen sind nicht verdickt. In den Körperhöhlen kein Erguß. Eingeweide in richtiger Lage, Därme gebläht. Gekröse in Ordnung.

Zungengrund und Kehlkopf und Luftröhre stark graugelb verfärbt. Tonsillen klein, Rachenring nicht stark ausgebildet; Speiseröhrenschleimhaut glatt und zart, ebenso die der Luftröhre. Die Bronchiallymphknoten, sowie die Lymphknoten des Halses sind dunkelgraurot gefärbt. Thymus zu klein, rein drüsig.

Lungen zeigen glatte, spiegelnde Pleura; in den vordern Teilen mäßige Blähung, in den hintern vermehrter Blutgehalt und stellenweise aufgehobener Luftgehalt. Solcher findet sich vor allem in den paravertebralen Teilen des rechten Ober- und Unterlappens, sowie des linken Unterlappens. Intima der Brustaorta zart und glatt, aber ikterisch verfärbt.

Schilddrüse mittelgroß, regelrecht ausgebildet, Schnittfläche hellrot, kolloidfrei.

Herz entspricht in seiner Größe dem Alter des Kindes. Perikard glatt und glänzend. Foramen ovale geschlossen. An der Trikuspidalis feine Blutknötchen. Im übrigen sind die Klappen völlig zart. Das Herzfleisch ist blaß, leicht ikterisch.

Milz stark vergrößert, etwas prall, Oberfläche schwach uneben; Kapsel sonst zart. Das Gewebe ist gleichmäßig graurot, mit roten glasigen Pünktchen, die wahrscheinlich die veränderten Malpighischen Körperchen darstellen. Ein Gerüst ist trotz der Härte nicht zu sehen.

Leber sehr groß, zäh, etwas schlaff, spinatgrün, mit ganz fein gekörnelter Oberfläche, in der stellenweise etwas flachere Knoten hervortreten, vereinzelt auch gelbliche Unterbrechungen. Das Gewebe schneidet sich äußerst zäh und ist auf der Schnittfläche gefeldert. Die groben Gallenwege sind für eine dünne Sonde von der Papilla Vateri aus durchgängig. Diese liegt an richtiger Stelle.

Im Duodenum etwas galliger Schleim. Der Magen ist von gehörigen Wand- und Schleimhautverhältnissen, leer, im Magengrund eine Spur angedaut. Lage der Leberpforte und ihrer einzelnen Teile gehörig. An der Leberwurzel liegt ein leicht vergrößerter, portaler, zu grauer Lymphknoten, ein ähnlicher Lymphknoten am Kopf der Bauchspeicheldrüse, von fast graubrauner Beschaffenheit und stark vergrößert. Die Bauchspeicheldrüse ist schlaff, mittelgroß, nicht besonders zäh. Nebennieren von richtiger Lage und Form, äußerlich stark gefurcht und intensiv weißgelb. Nieren richtig gelagert, von mittlerer Größe und schwacher embryonaler Furchung. Die Harnblase ist zusammengezogen, Blasenschleimhaut leicht ikterisch verfärbt. Der Dickdarm enthält goldgelben, eingedickten Kot. Der Wurmfortsatz ist bis in die Spitze durchgängig und enthält gelben, breiigen Stuhl. Auch im Dünndarm deutlich galliger und reichlich gelber Inhalt. Die Mesenteriallymphknoten sind etwas groß, von grauroter Farbe. Die Follikel im Coecum sind deutlich zu groß, Darmschleimhaut grau-weiß. Hoden dem Alter entsprechend. In den Scheidenhäuten etwas ikterische Flüssigkeit.

Gehirn, in Formol gehärtet, zeigt auf den Schnittflächen nichts als die gewöhnliche Unreife. Auffällig ist die Härte an schon bemerkten Stellen im Hinterhauptslappen (Ansatz des Balkens). Ferner zeigen die Adergeflechte eine eigentümlich ins bräunliche spielende Farbe. Die Kammern nicht erweitert. Ependym etwas rötlich.

Mikroskopische Untersuchung:

Milz: Die ganze Pulpa ist erfüllt von denselben grobblasigen Zellen (die wie Querschnitte aus entarteten Markscheiden erscheinen). Im Paraffinschnitt erscheint die Pulpa wabig, mit vielen Zwischenwänden, arm an den gewöhnlichen Elementen; die wabigen Stellen sind offenbar die Negative der großen Schaumzellen. Sonst Ablösung und Wucherung der Reticuloendothelien der Pulpa. Rete Malpighi intakt. Unter Bildung des schaumigen Riesenprotoplasmas verkleinert sich der Kern. Eisenreaktion ganz schwach positiv.

Leber: Enorme vakuolige und gallige Entartung der Leberzellen. Kerne blasig oder karyolytisch. Ikterus der Gallengänge mit Gallethromben, Gallengangswucherungen, cirrhotische Bindegewebsentwicklung, vereinzelte eosinophile Leukozyten. Nilblaufärbung ohne Befund. In der Leber Adenome, deren Zellen weniger schaumig entartet sind als die alten Leberepithelien. Kein Fett. In den Kapillaren liegen große, mit

grobschaumigem, klarem, blasigem Protoplasma und undeutlichem Kern versehene Zellen. Diese sind nur im Gefrierschnitt deutlich. In den Gefäßen sonst kleine, kümmerliche Erythrocyten und auch Erythroblasten. Fe-Reaktion ganz schwach positiv.

Lymphknoten: Im Rand grüne positive Eisenreaktion und zwar gerade im Bereich der großen Gaucher-Zellen. Er steckt voll von (primär aus dem Retikulum sich loslösenden) Schaumzellen. Verarmung an Lymphocyten. Vereinzelte Eosinophile und Erythroblasten (?) Keine Kalkreaktion in Leber, Milz, Lymphknoten.

Pankreas: o. B. (Inseln o. B.?)

Gehirn: Stück Ependym und angrenzendes Corpus striatum: Subependymale Rosettenkerne, multiple, kleine Kalkherde im Gliagewebe. In den Kapillaren keine Gaucher-Zellen. S. St. Allgemeines Oedem; Gelbfärbung durch Ablagerung von Pigment (Galle) in abschilfernden Ependymzellen. Stammganglien: Enzephalitischer Herd mit Gaucher-Zellen perivaskulär. Die Gaucher-Zellen-Entzündungsherde sind die festen weißen Stellen der Stammganglien, die makroskopisch auffallen. Plexus o. B.; aber einzelne Gaucher-Zellen.

Diagnose: Splenomegalie vom Typ der Niemann-Pickschen Krankheit. Hypertrophische Lebercirrhose nach Art der biliären (aber ohne Verschluß der Gallenwege), wahrscheinlich infolge der Splenomegalie (praecirrhotischer Milztumor?) Geringer Ikterus. Allgemeine schwere Abzehrung. Terminale, paravertebrale Pneumonie. Atrophie des Thymus, Quellung des Knochenmarks. Klappenhaematom der Tricuspidalis.

Es folgen die genaueren, von mir am konservierten Material vorgenommenen histologischen Untersuchungen:

Milz. Das Organ ist total verändert; was noch an Milz erinnert, sind Kapsel, Trabekel und Follikel. Die Pulpa ist erfüllt von meist dicht aneinanderstoßenden, großen, schaumigen Zellen, die vielfach wie Konglomerate leerer Bläschen erscheinen, wobei in den Bläschenwänden der Kern meist exzentrisch sitzt. Zwischen den Zellen liegen wohlerhaltene Erythrocyten, besonders zahlreich um die Corpora Malpighi; desgleichen in den Sinus; diese besitzen im allgemeinen ein plattes oder schwach knopfförmig vorstehendes Endothel; nur zuweilen findet man Stellen, wo vergrößerte, schaumige, zum Teil mit größern Vakuolen versehene Endothelien sich aus dem Verband loszulösen scheinen. In

einzelnen Sinus liegen dann große, ovale bis polyedrische Zellen mit chromatinreichem Kern. Ebensolche findet man inmitten der Malpighischen Körperchen; diese sind ziemlich zahlreich, etwas klein, ohne deutliche Keimzentren. Im Gefrierschnitt erscheinen die Zellen nicht so ausgelaugt, sondern ihr Protoplasma ist mit einem reichern Strukturinhalt versehen, der sich mit Haemalaun-Eosin schmutzig blauviolett färbt. Die Kerne sind bald rundlich, bläschenförmig, bald mehr pyknotisch; teils liegen sie in der Einzahl, wie an die Wand gedrängt, teils zu zweien oder — selten — zu mehreren. Im Mallorypräparat sind die großen Zellen schmutzig graublau gefärbt. Der Blutgehalt ist sehr reichlich; häufig stößt man auf Eosinophile. Die Turnbullreaktion ist so gut wie negativ, ebenso die Sudanfärbung.

Leber. Die Züge der Glissonschen Kapsel sind verbreitert und dissezieren Läppchen nach Art der Lebercirrhose; die Gallengänge sind gewuchert und mit Gallezylindern verstopft. Zahlreiche eosinophile Zellen mit unsegmentierten Kernen liegen zu lockern Häufchen vereinigt im Bindegewebe oder auch in den Kapillaren; diese sind kaum sichtbar. Die Leberzellbalken sind sehr schwer zu verfolgen; Zell- und Balkengrenzen z. T. ganz verdeckt. Die Leberzellen sind sehr verschieden groß und als solche ganz unkenntlich infolge der schaumigen Beschaffenheit ihres Protoplasmas. In die Peripherie der ursprünglichen und der neuen Läppchen schiebt sich Bindegewebe hinein. Auf kleinen Bezirken ist die blasig schaumige Veränderung der Leberepithelien derart, daß kaum ein Unterschied zu den Bildern der Milz zu sehen ist. Aus diesem Grunde besteht auch kein Unterschied zwischen Leber- und Sternzellen. Der Paraffinschnitt zeigt ähnliche Verhältnisse wie diejenige der Milz: Die Leberepithelien erscheinen z. T. leer, wie ausgelaugt. Daneben besteht eine starke Imbibition mit Gallenfarbstoff. Die Fettfärbung mit Sudan vollkommen negativ. Die Turnbullreaktion ist besonders in den Kupfferschen Zellen stark positiv, und da diese dadurch elektiv hervortreten, kann man erkennen, daß sie vom Ablagerungsprozeß verschont bleiben. Die Parenchymzellen sind an der Eisenaufnahme kaum beteiligt. Bei der Azokarminfärbung sieht man an der stark

hervortretenden Leuchtkraft der gefärbten Erythrozyten, wie außerordentlich blutarm das Lebergewebe ist.

Lymphknoten. Die Struktur ist verwischt, die Anordnung in Follikel und Markstränge nicht mehr zu sehen; das ganze lymphoide Gewebe ist durchsetzt von großen, blasigen Zellen mit graublauem Protoplasma. Fast keine Zelle des Retikulums ist unbeteiligt; dagegen können keine Anzeichen dafür gefunden werden, daß die Sinusendothelien in Mitleidenschaft gezogen werden; die Sinus sind größtenteils zu engen Spalträumen komprimiert und beherbergen nur selten Schaumzellen. Abgesehen von diesen freien Zellen kann man unschwer erkennen, daß sie im übrigen mit den Retikulumfasern in engem Konnex stehen. Sie haben ganz dasselbe Aussehen wie die Zellen der Milz; bloß sind diejenigen des portalen Lymphknotens teilweise mit Gallepigment beladen. Lymphozyten sind relativ in geringer Zahl vorhanden. Dagegen stößt man häufig auf Eosinophile mit meist ovalem, kompaktem Kern. Der Paraffinschnitt gleicht vollkommen demjenigen der Milz: Sämtliche Schaumzellen imponieren als leere Maschen, die dem gesamten Lymphknoten ein fein retikuliertes Aussehen verleihen.

Knochenmark. Enthält nur spärliche, vakuolisierte, große Zellen, die im Zusammenhang mit dem Retikulum stehen. Einzelne mit bräunlichem Pigment. Zahlreiche rote Blutkörperchen und deren Vorstufen; Eosinophile.

Nieren. Zeigen einen ausgesprochenen Cortex corticis; die Harnkanälchenepithelien sind trüb und geschwollen. In manchen Zellen der tubuli contorti besteht eine krümelige Aufhellung des Protoplasmas, die aber mehr nach tropfiger Entmischung als nach Vakuolisation aussieht. Andererseits bekommt man aber wieder Zellen zu Gesicht, die kaum von den Schaumzellen der Milz zu unterscheiden sind. Die Glomeruli sind sehr kernreich, dem unreifen Zustand des Alters entsprechend; in einzelnen von ihnen sind deutliche Schaumzellen zu sehen mit dem nämlichen Aufbau wie die des Milzparaffinschnittes.

Nebenniere. Weist eine dem Alter entsprechende Übergangsform auf mit z. T. aufgelösten Grenzen zwischen Rinden- und Markzone. Die letztgenannte ist gut ausgebildet und läßt in ihrem stark retikulären Anteil einige zweifelhafte Schaumzellen erkennen; desgleichen in der Umbauzone da und dort fragliche Elemente verschiedener Größe. Rinde grobtropfig verfettet. In Paraffinschnitten gleicht die gut durchblutete Markzone stark der veränderten Milzpulpa. Im Sudanschnitt ist die Zona glomerulosa grobtropfig, die fasciculata und die reticularis feintropfig verfettet. Im Mark selbst finden sich massenhaft Zellen, die positive Fettreaktion geben; die Verfettung ist bald eine totale, bald tritt sie nur mehr in kleinen Schollen und Tropfen auf.

Hoden. Das Präparat läßt ein dem Alter entsprechend unreifes Organ erkennen mit noch stark embryonal anmutenden geschlossenen, primitiven Epithelhaufen statt Kanälchen, die umgeben sind von einer an Spindelzellen reichen Basalmembran; das Zwischengewebe verfügt ebenfalls über Spindel- und vereinzelte polygonale und pigmentierte Zwischenzellen; nirgends Schaumzellen.

Pankreas. Von im allgemeinen richtigem Aufbau mit regulärem Insel- und Acinusgewebe. Weder im einen noch im andern lassen sich Schaumzellen nachweisen.

Darmtractus. In den lymphatischen Apparaten des Dünn- und Dickdarms sind überall vereinzelte Schaumzellen auffindbar, dagegen keine solchen im Interstitium. Im bindegewebigen Grundstock der Kerkringschen Falten sehr zahlreiche Eosinophile.

Muskel. Die untersuchten Stücke sind frei von Schaumzellen.

Bauchaorta. Endothel, soweit erhalten, intakt. In keiner Schicht werden Schaumzellen gefunden.

Harnblase. Epithel meist einfach zylindrisch bis kubisch; ganz vereinzelte größere, blasige, an Schaumzellen erinnernde Elemente.

Plexus. Enthält ziemlich zahlreiche, große, runde oder ovale, mit kleinem Kern und großen Vakuolen versehene Gaucher-Zellen, die z. T. isoliert, z. T. noch in deutlichem Zusammenhang mit feinen Bindegewebsfasern liegen.

Gehirn. An Paraffinschnitten durch die Rinde sind außer dem Oedem zahlreiche, vakuolige Zellen auffällig, deren kleiner Kern oftmals exzentrisch liegt. Ganglienzellen sind dort nicht mit Sicherheit zu sehen; die wenigen fraglichen erscheinen ebenfalls vakuolisiert. Im Schnitt durch den linken Hinterhauptslappen (makroskopisch ein Knötchen) mehrere Herdchen mit Ansammlung von Gliozyten. Sie stehen im Zusammenhang mit einem feinmaschigen Retikulum. In einem etwas dickern Schnitt ist der wabig-schaumige Charakter der oben als vakuolig geschilderten Zellen besonders deutlich. Im Gliagewebe kleine Kalkherdchen. In den Stammganglien liegen mehrere kleine Schaumzellen; in ihrer Umgebung kleine, krümelige Schollen, die sich mit Hämalaun-Eosin violett färben.

Unsere Befunde lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Viele der untersuchten Gewebe enthalten morphologisch wohlcharakterisierte Zellen, wie sie für den Typus Niemann beschrieben sind: Im Paraffinschnitt stark vakuolisierte, sonst mit schaumig-wabigem Protoplasma versehene große, meist einkernige, sudannegative Elemente.
2. Sie sind über Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark hinaus in die lymphatischen Apparate des Darmes, in Niere, Nebennierenmark, Plexus chorioideus, Gehirn verbreitet.

Unser zweiter Fall ist bereits von Reber vom klinischen Standpunkt aus beschrieben worden. Es erübrigt sich deshalb, näher auf seine klinische Seite einzugehen. Wir beschränken uns auf wenige notwendige Angaben, die wir der Arbeit Rebers entnehmen.

Das Mädchen erkrankt Ende des sechsten Lebensmonats unter Appetitlosigkeit, Hypertonie, Nackensteifigkeit, gesteigerten Patellarreflexen, Anfällen von spatischem Reizhusten. Einen Monat später tritt mit Dyspepsie Fieber und Leber- und Milzschwellung hinzu.

Blutbefund: Rote 3488000.
Hgb. 7,9 g / 106 ccm = 56,5%.
F. l. 0,8.
Deutliche Poikilo- und Anisocytose, ungleiche Färbbarkeit, punktierte Rote, keine kernhaltigen Erythrocyten.

Weiße Blutkörperchen	gezählt	im Kubikmillimeter	in Prozenten
Lymphozyten	139	5340	55,6
Mono	9	344	3,6
Neutrophile	100	3840	40,0
Eosinophile	1	38	0,4
Basophile	1	38	0,4

Keine pathologischen Zellen, das weiße Blutbild zeigt nichts Besonderes.

Starke Pigmentation der Fingerrücken. Tod sieben Monate nach der Geburt im Anschluß an einen Hustenanfall.

Der ebenfalls gestorbene Bruder des Mädchens hat eine ganz ähnliche Krankengeschichte: Gedeiht gut bis in den sechsten Lebensmonat, von da an schlechtes Fortkommen, erhöhte Temperatur, Nackensteifheit, Laryngospasmusartige Anfälle, einen Monat später Dyspepsie; Hypertonische Extremitäten, gesteigerte Reflexe; Tod im Anfang des neunten Lebensmonates unter Erstickungserscheinungen.

Die Obduktion, von Hedinger ausgeführt, ergab folgendes:

Der makroskopische Befund glich in den wesentlichsten Punkten den jetzt erhobenen. „Die mikroskopische Untersuchung ergibt keine bestimmten Resultate, weil die Organe bereits postmortal zu stark verändert sind. Man erkennt hingegen namentlich in der Milz reichlich braunes Pigment und in der Leber ausgedehnte Verfettung von Leberzellen. In der Milz sind außerdem große, rundliche Zellen nachzuweisen, die es wahrscheinlich machen, daß hier einer der seltenen Fälle von Splenomegalie Gaucher vorliegen könnte. Eine sichere Diagnose ist bei den schlecht erhaltenen Organen nicht möglich, so daß die makroskopische Diagnose auf perniziöse Anaemie weitaus die wahrscheinlichere bleibt. Pathologisch-anatomische Diagnose: Perniziöse Anaemie. Chronischer Milztumor. Hochgradige Verfettung der Leber. Geringgradiger Hydrocephalus externus."

Sektionsprotokoll Nr. 292/23. Basel (Obduzent Dr. W. Gerlach).
7 Monate altes Mädchen.

Leiche eines für sein Alter etwas zu kleinen Säuglings weiblichen Geschlechts in geringem, herabgesetztem Ernährungszustand. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind sehr blaß, die Skleren schimmern bläulich; die Behaarung des Kopfes ist spärlich. Die Pupillen sind mittelweit, gleichweit. Die große Fontanelle ist entsprechend weit offen, mäßig gespannt. Die Haut des Körpers hat guten Turgor. Sie ist über dem Handrücken leicht braun pigmentiert. Kiefer zahnlos. Totenstarre in mittlerm Grade vorhanden.

Auf der Unterfläche spärliche Totenflecke. Natürliche Körperöffnungen ohne Befund. Keine Oedeme; keine Drüsenschwellungen tastbar. Bei Eröffnung der Bauchhöhle bekommt man sofort die außerordentlich stark vergrößerte Milz zu Gesicht, die aus dem Hypochondrium heraus bis zum Rande des kleinen Beckens herunterreicht. Die Leber überragt den Rippenbogen um gut Drei-Querfinger-Breiten. Der Magen ist nicht sichtbar. Die Lage des Darmkanals ist richtig, Bruchtaschen finden sich nicht. In der Bauchhöhle kein fremder Inhalt. Das Zwerchfell steht rechts an der vierten Rippe, links im vierten I. C. R. Die Rippenknorpel schneiden sich leicht. Die Knorpelknochengrenzen sind nicht verdickt, vollkommen scharf. Die Lungen liegen bleich, ziemlich stark gebläht vor; der Thymus ist etwas untermittelgroß; in den Pleurahöhlen kein flüssiger Inhalt. Herzbeutelflüssigkeit nicht vermehrt.

Herz von mittlerer Größe, beide Kammern etwas erweitert. Die Klappen der Herzens sind sämtlich zart, die foetalen Kreislaufwege sind geschlossen. Anfangsteil der Aorta gelb und glatt; das Herzfleisch ist sehr blaß, aber transparent. Die Kranzgefäße sind zart. Der Herzbeutel ist überall glatt, spiegelnd, glänzend. Das Blut ist dunkelrot und setzt sich im Reagenzglas zu $^1/_3$ Serum und $^2/_3$ Cruor ab.

Die Lungen sind gebläht, sehr bleich, auf dem Schnitt überall lufthaltig, der Blutgehalt außerordentlich stark herabgesetzt. Lediglich in den hintern untern Partien enthalten die Gefäße etwas mehr Blut. Die Lappung der Lunge ist regelrecht. Die Pleura ist überall glatt, spiegelnd, glänzend. In den Bronchien nur ein wenig Schleim; Bronchialschleimhaut hellrosa. Die Hiluslymphknoten sind nicht vergrößert, lediglich ein wenig graurot.

Halsorgane. Der Zungengrund ist mäßig follikelreich, die Tonsillen sind nicht vorgebuchtet, makroskopisch vollkommen unverändert. Thymus untermittelgroß, zweilappig, etwas blaß. Die Schilddrüse ist entsprechend groß, auf der Schnittfläche blaß und frei von Kolloid. Zwei der untersuchten Epithelkörperchen sind makroskopisch unverändert, in der Größe entsprechend. Bifurkationslymphknoten nicht vergrößert, graurot; Brustaorta zart und glatt, Speiseröhre zeigt glatte und weiße Schleimhaut, ebenso die Luftröhre.

Milz außerordentlich stark vergrößert, mit glatter, sehr gespannter Oberfläche. Die Kapsel zeigt eine dunkelgraurote Farbe. Ebenso die Schnittfläche, in der aber noch unscharf begrenzte, rein graue Partien von etwas hellerer Färbung auffallen. Die Consistenz des Organes ist sehr stark vermehrt, die ganze Milz ist steif und fest; die Pulpa nicht abstreifbar. In der Umgebung des Hilus finden sich zwei kirschengroße Nebenmilzen.

Leber erheblich vergrößert, von glatter, sehr hellgelblicher Oberfläche. Auf der Schnittfläche ist die Zeichnung sehr undeutlich. Das Gewebe eine Spur fleckig und sehr hell. Es ist nicht eigentlich gelb, sondern zeigt mehr die Eigenfarbe der Leber. Blut ist in dem Organ so gut wie nicht enthalten. Gallenblase mittelstark gefüllt, mit dunkelgrüner, fadenziehender Galle.

Nebennieren von einer dem Alter entsprechenden Größe, Schichtung regelrecht, Mark ist reichlich vorhanden. Die Rinde ist blaßgelblich, das Mark grauweiß.

Nieren. In der Kapsel der rechten Niere eine nicht sehr ausgedehnte Blutung; beide Nieren sind sehr stark geschwollen, die Kapseln sind leicht abziehbar; beim Abziehen quellen die Nieren vor. Die Oberfläche ist eigentümlich ungleichmäßig gefeldert; neben blassen Bezirken, die das Bild der

normalen Nierenrinde zeigen, finden sich etwas erhabene, z. T. leicht gerötete Flecken und Bänder von unregelmäßiger, ganz leicht höckeriger Beschaffenheit. Aufgeschnitten ist das Nierengewebe sehr buntfleckig, die Zeichnung verwaschen. Neben streifigen Rötungen finden sich breite, mehr glasig-graue Bänder. Die Schnittfläche quillt sehr stark vor. Im Nierenbecken, dessen Schleimhaut etwas getrübt ist und stellenweise leicht schiefrig gefärbt, findet sich etwas weißlichgrüne Flüssigkeit. Die Schleimhaut der Harnleiter ist glatt und weiß.

Beckenorgane. Geschlechtsorgane dem Alter des Kindes entsprechend. In der Harnblase nur ganz wenig trüber Urin. Die Schleimhaut ist meist weiß, an drei Stellen schiefrig pigmentiert. Der Mastdarm enthält schön gelb gefärbten, breiigen Kot. Seine Schleimhaut ist von gehöriger Dicke, ohne Besonderheiten.

Der Magen ist mittelweit, enthält nur wenig Schleim; seine Schleimhaut ist entsprechend dick. Im Darm schön goldgelber, im Dünndarm flüssiger, im Dickdarm etwas mehr breiiger Kot, die Schleimhaut des gesamten Darmkanals ist regelrecht. Wurmfortsatz bis in die Spitze durchgängig, unverändert. Die Lymphfollikel des Darms sind nicht vergrößert, von regelrechter Schnittfläche. Pankreas entsprechend groß, von zierlichem Läppchenbau, etwas derb, Schnittfläche weiß, blutleer. Die Bauchaorta zeigte glatte Innenhaut, ebenso die untere Hohlvene; die paraortalen Lymphknoten sind geschwollen und auf Schnitt dunkelrot.

Das Knochenmark des Oberschenkelknochens ist dunkelrot und stark quellend.

Die Schädelknochen schneiden sich leicht. Dura mit dem Schädeldach verwachsen. Auf dem linken Tentorium und an der Innenfläche des linken Hinterhauptbeines ist die Dura rostbraun verfärbt; hier finden sich feine, abziehbare, bräunliche Membranen. Bei Eröffnung des Schädelraumes fließt ziemlich viel klare Flüssigkeit ab. Das Gehirn ist regelmäßig gestaltet, die weichen Häute etwas flüssigkeitsreich. Die Ventrikel sind nicht erweitert, ihr Ependym ist zart und glatt. Auf den Schnitten durch die verschiedensten Hirnteile tritt eine mittlere Menge von Blutpunkten auf, die nicht sehr rasch zerfließen. In Brücke und verlängertem Mark ebensowenig wie in den andern Partien herdförmige Veränderungen.

Organgewichte: Milz 132 g, Leber 242 g.

Mikroskopische Untersuchung:

Ergibt in Milz, Leber sowie Lymphknoten die Anwesenheit typischer, sehr zahlreicher Gaucher-Zellen. Im Urin aus dem Nierenbecken reichlich Leukozyten. Im Nierenbecken gramnegative, plumpe Stäbchen.

Diagnose: Gauchersche Krankheit: Splenomegalie, hochgradige Leberschwellung; Schwellung der paraortalen und der portalen Lymphknoten; allgemeine schwere Anaemie. Perakute, doppelseitige ascendierende, interstitielle, eitrige Nephritis. Geringe Dilatation des Herzens. Kleine Blutung der Nierenkapsel. Lungenblähung. Hydrocephalus externus mäßigen Grades. Schiefrige Pigmentierung des lymphatischen Apparates des unteren Dünndarmes. Pachymeningitis haemorrhagica interna über dem linken Tentorium cerebelli. Nebenmilzen.

Die neuen, von mir am konservierten Material ausgeführten mikroskopischen Untersuchungen ergeben folgendes:

Milz. Im Haemalaun-Eosinpräparat ist die ganze Milz diffus durchsetzt von großen Zellen. Ihr schwach oxyphiles Plasma erscheint hell, homogen und läßt bloß bei stärkerer Vergrößerung eine Punktierung oder eine feine Streifung erkennen; der Kern ist bald hell, bald dunkel, z. T. rund bis oval, z. T. mehr pyknotisch. Diese Zellen drücken die Sinus zusammen, sprengen die Corpora Malpighi und liegen vereinzelt in den Bluträumen selbst; es entsteht so ein Bild, wie es Oberling als „Rate à transformation gauchérienne totale" beschrieben hat. Die Sinusendothelien sind intakt; die hellen Elemente bilden nie die Auskleidung der Sinus. Die Milz ist sehr blutreich. Pigment findet sich in den Sinusendothelien, aber auch verhältnismäßig häufig in den großen Zellen, wo es entweder bloß ihre Peripherie in Anspruch nimmt oder sich diffus in ihnen verteilt als kleinste Körnchen. Im Sudanschnitt sind die großen Zellen von schmutzig bräunlich-violetter Tönung. Eisenreaktion so gut wie ergebnislos.

Leber. Bei schwacher Vergrößerung wechseln im Haemalaun-Eosin-Präparat hellere Stellen mit dunkleren; diese, stets peripher gegen die interlobulären, bindegewebigen Balken zu gelegen, entsprechen dem erhaltenen Lebergewebe, während die zentralen Läppchenteile von den helleren, feinstreifigen Elementen erfüllt sind. Die Leberzellbalken werden vielfach unterbrochen, erdrückt oder ähnlich verschmälert wie bei einer Feuersteinleber. Desgleichen erblickt man winzige, z. T. mehrkernige Leberzellen. Die Sternzellen sind unverändert, die Kapillaren eng, frei von großen Elementen. Diese sind durchaus nicht immer als abgesetzte Zellen zu sehen, sondern zu größern Konglomeraten verbacken oder als breite, stark knitterige, da und dort von Kernen durchsetzte Maschen, zwischen denen die Leberreste liegen. Es sind so noch die peripheren Teile der ursprünglichen Leberläppchen erhalten. Die Glissonsche Kapsel ist frei von solchen Zellen; schätzungsweise bestehen zwei Drittel der ganzen Leber aus eingelagertem fremden Material. Im Sudanschnitt sind die fremden Zellen wieder an der bräunlich-

violetten Tönung kenntlich. Fettreaktion negativ. Da und dort finden sich schwach ziegelrot gefärbte, nicht zellig eingeschlossene, knittrig-kristallinische Massen zwischen den etwas dissoziierten Leberepithelien. Der Malloryschnitt zeigt eine doch ziemlich starke Entwicklung des intra-lobulären Bindegewebes. Es besteht aus ganz feinen Netzen blauer Fibrillen entlang den ursprünglichen Kapillarwänden, welche die dissoziierten und von den großen Zellen auseinandergedrängten Leberpartien wie Spinngewebe durchsetzen. Die Leberepithelien sind vielfach wie von kleinsten Tröpfchen erfüllt. Im Fe-Präparat sieht man ganz vereinzelt eine diffuswolkige Färbung der fremden Zellen.

Lymphknoten. Das Parenchym ist beinahe ganz verdrängt durch dicht beisammenliegende, große helle Zellen vom Bau derjenigen in der Milz. Sie bilden vielfach-miteinander-anastomosierende Bänder und Felder. Die Follikel werden durch sie in ihrer kompakten Struktur gelockert, die Markstränge verschmälert und die Sinus eingeengt. Die Sinuswandzellen sind unverändert. Mit der Immersionslinse lassen sich in den großen Zellen feinste Fädchen erkennen, die das Protoplasma aufs dichteste durchkreuzen; sie zeigen auch hie und da Neigung zur Parallelität. So kommt ein fein gerunzeltes oder zerknittertes Aussehen der Zelle zustande. Fremde Zellarten sind sonst im Lymphknoten keine vorhanden.

Knochenmark. Ist ganz erfüllt von großen Zellen, die sich diffus über das Markgewebe verteilen. Viele von ihnen stehen noch im Zusammenhang mit feinen Retikulumfäserchen, teilweise beherbergen sie Erythrozyten und deren Vorstufen. Eine Neigung zur „Elongation" der großen Zellen konnte in unserm Fall nicht nachgewiesen werden. Das Markgewebe zeigt außer einer Hyperplasie nichts Besonderes. Ziemlich viel Erythrozyten.

Thymus. Ähnlich einer Lymphdrüse durchsetzt von Zügen heller Zellen. Rinden und Markschicht sind nicht mehr zu unterscheiden. Das lymphoide Gewebe wird durch die fremden Elemente zu kleinen Häufchen und schmalen Strängen zusammen-

gedrängt; es ist am ehesten noch erhalten in Nähe der großen, zahlreichen, teilweise verkalkten Hassalschen Körperchen. Die Drüse ist im übrigen rein parenchymatös, nicht fettdurchwachsen.

Pankreas. Zeigt regelrechtes Insel- und Acinusgewebe; nirgends fremde Zellen; der im Schnitt mitgetroffene Lymphknoten weist die für diese Organe schon beschriebenen Veränderungen auf.

Niere. Die Interstitien und Harnkanälchen stecken voll von Leukozyten und deren Trümmern; die Lumina der Kanälchen sind ziemlich weit. Das Epithel desquamiert zum Teil, zum Teil ist es feintropfig entmischt, besonders in den Tubuli contorti. Das Interstitium ist aufgelockert. Die Glomeruli dem Alter entsprechend zellreich mit gesunden Endothelien.

Nebenniere. Weist neben einer mäßigen Verfettung der Rinde in der Retikularis massenhaft große, im Sudanschnitt sich bräunlichviolett tingierende Zellen auf, wie sie schon in Milz und Leber gefunden wurden. Auch die Markzone enthält deren, jedoch lange nicht in dem Ausmaße, wie die Retikularis und die Grenzschicht zwischen Mark und Rinde. Diese ist besonders reichlich durchblutet. Vereinzelte fremde Zellen entdeckt man auch in der Rinde; diese färben sich nach Mallory schön blau.

Lunge. Das untersuchte Lungenstück zeigt neben hochgradiger Stauung ein Gewebe, das erfüllt ist von zahllosen, verschiedengroßen Riesenzellen, welche in den Alveolensepten, aber auch, gleich desquamierten Alveolarepithelien, in der Alveole selbst liegen und ganz vereinzelt auch in den kleineren Bronchien anzutreffen sind. Die Zellen färben sich mit Hämalaun-Eosin schwach bräunlichrosa, haben bei schwacher Vergrößerung einen homogenen Zelleib, der bei Immersion krümelig oder feinstreifig erscheint. Die Kerne sind bald pyknotisch, bald bläschenförmig, meist in der Einzahl und dann exzentrisch, zuweilen aber auch zu zweien oder zu dreien. Im Masson-Präparat sind die großen Zellen hellviolett gefärbt.

Gehirn Der Schnitt durch die Hirnrinde (ohne nähere Angabe der Region) läßt außer Oedem eine schwere Ganglienzellenveränderung erkennen in Form von direkter Verschollung der Kerne, Verlust des Protoplasmas und Ablagerung von hyalinen, eosinophil gefärbten Schollen und Zeichen vollständigen Ganglienzellenunterganges.

Wir haben also folgendes Ergebnis:

1. Große helle Zellen mit schwach oxyphilem, durch die Mallorymethode blau, durch Sudanhaemalaun bräunlichviolett getöntem Protoplasma. Dieses erscheint bei schwacher Vergrößerung homogen, bei starker jedoch lassen sich feinste Fädchen („Fibrillen") erkennen, die dem Zelleib einen runzeligen oder zerknitterten Anstrich verleihen.
2. Diese Zellen finden sich in Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark, Retikularis der Nebenniere, im Thymus und — fraglich allerdings — in der Lunge.
3. Schwere Veränderungen in der Großhirnrinde.

So unsere Befunde.

Obwohl sie durch verschiedene weitere Untersuchungen noch ergänzt werden müßten, so ergeben sich doch bereits jetzt zwischen den beiden Fällen zwei fundamentale Unterschiede. Der eine betrifft die Morphologie der Zellen — er ist zweifellos der wichtigere —, der andere ihre Ausbreitung; und wir glauben, allein schon angesichts dieser Unterschiede im Jenaer Fall einen Typus Niemann-Pick und im zweiten Basler Fall einen Morbus Gaucher sehen zu müssen.

Wenn wir uns hauptsächlich an die Morphologie halten, so können wir uns hierbei auf Pick stützen, der gerade die morphologische Spezifität der beiden Zellarten betont hat.

Der Vergleich unseres ersten Falles mit schon beschriebenen Bildern Niemannscher Krankheit spricht zugunsten unserer Auffassung. Die Schilderung, die z. B. Corcan, Oberling und Dienst von der Milz ihres an Morbus Niemann-Pick zugrunde gegangenen Säuglings geben, paßt genau auf unsere Präparate.

Daß sich Sinusendothelien in Niemann-Pick-Zellen wandeln, konnten die genannten Autoren freilich nicht bestätigen, indessen haben Knox, Wahl und Schmeißer*) in ihrem ersten Fall „alle Übergänge von vergrößerten Sinusendothelien zu den großen Zellen" gesehen, wie wir sie auch, vereinzelt allerdings, festzustellen glaubten. Auf die kolossale Vakuolisation der Zellen in Paraffinschnitten bei dem Morbus Niemann-Pick machen Oberling und Pick ebenfalls aufmerksam. Etwas anders verhält es sich mit der Leber. Zwar gehört die Cirrhose mit zum Bilde der Niemann-Pickschen Krankheit. Jedoch sind Gallengangswucherungen unseres Wissens noch nicht beobachtet worden. Daß auch die Endothelien sich am Speicherungsprozesse beteiligen, darf wohl erst als wahrscheinlich betrachtet werden, in Analogie zu den Beobachtungen an denjenigen der Milz. Wir konnten uns in unserem Fall nicht davon überzeugen; es ließe sich doch auch denken, daß es wieder die von Oberling festgestellten retikulären Elemente sind, welche — wie sie die Gaucher Substanz speichern —, so hier die Phosphatide aufnehmen. Die Lymphknotenbefunde weichen in nichts von den in der Literatur beschriebenen ab, und ebenso steht es mit den lymphatischen Apparaten des Darms. Die Fundgruben von Niemann-Pick-Zellen in der Niere sind bei uns dieselben wie z. B. bei Oberling; der Hoden ist im Gegensatz zu jenem Fall verschont, ebenso das Pankreas. Am Gehirn ist das fast völlige Fehlen der Ganglienzellen in der Rinde sehr merkwürdig neben einer fast systematischen Vakuolisation des Parenchyms. Auch hierzu finden wir die Parallele im Straßburger Fall: „.... Le système nerveux présente des altérations très étendues qui consistent en une vacuolisation, due a une infiltration lipo-lipoidique de ses éléments cellulaires. Les cellules ganglionnaires sont frappées d'une façon systématique .... Les gliocytes participent dans une large mesure à ces modifications ...."

Was das makroskopische Aussehen der Milz betrifft, so läßt sich unser Fall vielleicht am ehesten noch mit dem ersten von Knox, Wahl und Schmeißer vergleichen; auch dort sind auf

*) Zitiert nach Pick.

der Milzschnittfläche „zahlreiche, leicht durchscheinende rote Flecke“ sichtbar, die wohl unseren „roten, glasigen Pünktchen“ entsprechen dürften. Die Leberoberfläche, in unserem Protokoll als „fein gekörnelt“ beschrieben, ist beim Straßburger Säugling „finement granuleuse“. Das Bild des Leberschnittes freilich wechselt von Fall zu Fall. Bald ist er gefeldert, zeigt eine „marbrure“, bald gleicht er dem einer „exquisiten Fettleber“. Die Läppchenzeichnung ist bei einigen Autoren sichtbar, bei anderen verwischt. Die Konsistenz des Organes wird zweimal als „Glaserkitt-ähnlich“, bei uns als „zäh“ geschildert. Die innern Lymphknoten sind in fast allen Fällen von gelber Farbe, auch graugelblichrosa; bei unserm Säugling „zu grau“ oder „graubraun“. Die Follikel des Darms sind oft vergrößert, wie übrigens auch in unsern Präparaten. Diagnostisch wichtig ist die Schwellung der äußern Lymphdrüsen. Im Jenaer Fall wurde sie wenigstens klinisch festgestellt. Allen publizierten Fällen gemeinsam ist die progressive Atrophie des Kindes bei zunehmendem Leber- und Milztumor. Die Anaemie ist im vorliegendem Fall ausgesprochen mit bloß 43% Haemoglobin und 2920000 Roten. Katarrhalische Erscheinungen, wie Oberling sie als Regel angibt, fehlen auch hier nicht; wohl aber Fieber und Dyspepsie. Die Tuberkulinreaktion ist bei allen Kindern negativ, so auch bei uns; ebenso die W. R. (Mit Ausnahme des von Niemann veröffentlichten Falles.) Die Tatsache, daß die Haut — außer dem leichten, hepatogenen Ikterus — keine besondere Pigmentation aufzuweisen braucht, notiert auch Oberling für seinen Fall von Niemann-Pickscher Krankheit. Über psychische Alterationen erhalten wir bei dem 3 Monate alten Säugling in unserer Krankengeschichte keine Auskunft.

Unser zweiter Fall reiht sich schon klinisch trefflich den schon beschriebenen Säuglingsfällen von Morbus Gaucher, insbesondere den von Oberling und Woringer an. Opisthotonus, gesteigerte Sehnenreflexe, Muskelrigidität, Anfälle von spastischem Reizhusten kommen hier wie dort vor, neben den üblichen für die Krankheit pathognomonischen Zeichen wie Abmagerung, Leber- und Milzschwellung,

Anaemie. Bemerkenswert für unsern Fall ist noch das dunkle Hautkolorit am Handrücken. Die nervösen Störungen, die psychischer und motorischer Art sind, haben im Falle Reber noch auf eine falsche Fährte geleitet; heute wissen wir, daß sie zum Bilde des Säuglings-Gaucher gehören als ein den übrigen krankhaften Erscheinungen ebenbürtiges Syndrom.

In klinischer Beziehung bietet also unser Fall nichts Besonderes; wohl aber scheint er anatomisch eine Ausnahmestellung zu beanspruchen. Doch teilt er auch diese mit dem von Rusca publizierten und ganz besonders mit dem in jüngster Zeit veröffentlichten von Hamperl. Die Morphologie der Zelle ist dieselbe wie in den früheren Fällen. Auch der Sitz der Veränderungen in den Organen selbst bestätigt bloß die alten Befunde und ergänzt sie. Bilder, wie sie Oberling eine Beteiligung der Sinusendothelien verraten, konnten wir in der Milz nicht wieder finden. Ebensowenig scheinen die Kapillarendothelien der Leber am Speicherungsprozeß beteiligt. Hingegen werden die Grenzen erweitert, die bislang namentlich Pick der Ausbreitung der Gaucher-Zellen abgesteckt hat. Schon Rusca hat in Thymus, Nebennierenrinde und Darmfollikeln große helle Zellen gesehen, die er als Gaucher-Zellen anzuerkennen nicht ansteht. Oberling hält die Riesenzellen in den Lungen seines Säuglings für wahrscheinliche Gaucher-Zellen; unsere Lungenbefunde würde er wohl ebenso beurteilen. Auch unser Fall wurde seiner Zeit von Reber, damals noch trotz der Ausbreitung in den Thymus, für einen Morbus Gaucher ausgegeben. Aber erst Hamperl hat mit allem Nachdruck in neuester Zeit darauf hingewiesen, daß auch andere Organe Sitz von Gaucher-Zellen sein können. Die Zeichnung, die er vom Thymus entwirft, läßt sich gut unserem Befund an die Seite stellen. Auch wir sehen das lymphoide Gewebe am ehesten noch als Mantel um die Hassalschen Körperchen erhalten. Die Gaucher-Zellen in der Retikularis der Nebenniere überraschen uns nicht mehr, nachdem auch Rusca und Hamperl sie an derselben Stelle festgestellt haben. Endlich halten wir die Veränderungen in der Hirnrinde unseres Säuglings für die nämlichen, wie sie Oberling und Woringer erstmals aufgefallen sind. Wegen dieses seines abweichenden

Verhaltens hat es Pick in früheren Arbeiten abgelehnt, in unserm zweiten Fall (Reber) einen Morbus Gaucher anzuerkennen. Doch schreibt er nun in jüngster Zeit: „.... Es ist keineswegs ausgeschlossen, daß .... es hin und wieder auch einen Fall unschärferer Begrenzung geben mag, der sozusagen zwischen den Typen steht ....“

Weshalb der Säuglings-Gaucher auch in klinischer und pathologischer Hinsicht vom Bild des Morbus Gaucher beim Erwachsenen abweicht, ist wohl noch nicht genügend erforscht. Es liegt nach Hamperl nahe, daß es gerade das Säuglingsalter als solches ist, welches dies abweichende Verhalten bedingt. Dies wäre um so eher zu verstehen, als Lubarsch gezeigt hat, daß die phagozytären Eigenschaften der Retikulumzellen sich zu Ende des ersten Lebensjahres ändern; es wäre also denkbar, daß in der frühsten Jugend Retikulumzellen im Thymus, im Nebennierenmark, in den Darmfollikeln und an anderen Orten die Gaucher-Substanz noch speichern, während sie später nicht mehr dazu befähigt sind.

Aber, wie wir eingangs schon angetönt haben, nicht allein der Fall Reber ist für eine Gaucher Krankheit ein etwas ungewöhnlicher; auch die Autopsie des 3 Monate alten Knaben in Jena förderte ein vom klassischen Typus Niemann-Pick teilweise abweichendes Verhalten zutage. Und wenn Hamperl glaubt, daß sein Fall, der mit unserm aus Basel so viel Gemeinsames hat, in der Mitte stehe zwischen der Niemannschen und der Gaucher-Krankheit — hauptsächlich auf Grund von chemischen Organanalysen —, so könnte das vielleicht auch für unsern Jenaer Fall zutreffen; denn es ist doch merkwürdig, daß Pankreas, Hoden, Muskulatur gar nichts von Ablagerung fremden Materials zeigen, wie sie für einen typischen „Niemann-Pick“ feststeht; außerdem haben wir es beim Jenaer Säugling weder mit einem weiblichen, noch mit einem semitischen Kinde zu tun. Und endlich ist man unseres Wissens noch nie bei der Niemann-Pickschen Krankheit auf eine regelrechte Leberzirrhose mit Ikterus und Gallengangswucherungen gestoßen.

Wenn es also beim heutigen Stand der Frage auch nicht gelungen ist, die Stellung unserer beiden Fälle innerhalb des

schon in der Literatur niedergelegten Materials in einer vollkommen befriedigenden Weise genau zu bezeichnen —, zumal die chemische Untersuchung noch aussteht —, wenn sie mithin auch bloß die Kasuistik vermehren, so tragen sie vielleicht doch dazu bei, unsere Kenntnisse über die Varianten der beiden konstitutionellen Störungen des Lipoidstoffwechsels zu erweitern.

Literatur.

1. Abrikosoff, Ein Fall von Skelettform der Niemann-Pickschen Krankheit. Verhdlgn. d. deutsch. path. Ges., Wiesbaden 1928.
2. Abt und Blomm, Essentielle Lipoidhistiocytose (Ref.). Cbl. f. Path., 43. Bd., Nr. 7, p. 307, 1928.
3. Brahn und Pick, Zur chemischen Organanalyse bei der lipoidzelligen Splenohepatomegalie Typus Niemann-Pick. Klin. Wschr., 6. Jrg., Nr. 50, 1927.
4. Corcan, Oberling und Dienst, La maladie de Niemann-Pick. Rev. franç. de péd. T. III, Nr. 4, 1927.
5. Cushing und Stout, Gauchers disease (Ref.) Schw. med. Wschr., p. 510, 1926.
6. Dubinskaja und Melnikowa, Morbus Gaucher in U. S. R. R. Ukrain. med. Arch., Bd. II/1—2, 1928.
7. Epstein, Diskussionsbemerkung zum Milzreferat. Verhdlgn. d. deutsch. path. Ges., Wiesbaden 1928.
8. Epstein, Beitrag zur Pathologie der Gaucherschen Krankheit. Virch. Arch. 252, p. 157, 1924.
9. Fahr, Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Stoffwechselstörungen und morphologischen Veränderungen im reticulo-endothelialen System. Klin. Wschr., II. Bd., 7. Jrg., Nr. 38
10. Hamperl, Diskussionsbemerkung zum Milzreferat. Verhdlgn. d. deutsch. path. Ges., Wiesbaden 1928.
11. Hamperl, Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Morbus Gaucher im Säuglingsalter. V. A., 271. Bd., 1. Heft, p. 147.
12. Henschen, Erweitertes Referat erstattet für den VII. Kongreß der Internationalen Gesellschaft für Chirurgie in Rom, 7.—10. April 1926: Die Chirurgie der Milz.
13. Herzenberg, Skelettform der Niemann-Pickschen Krankheit. V. A., 269. Bd., 3. Heft.
14. Lederer, Lipoidzellsplenomegalie (Ref.). Cbl. f. Path., 43. Bd., Nr. 10, 1928, p. 452.
15. Lieb, Cerebrosidspeicherung bei Splenomegalie, Typus Gaucher. Zschr. f. physiol. Chemie, 140. Bd., 1924, p. 305.
16. Lippmann, Zur klinischen Diagnose des Morbus Gaucher. Med. Kl., Nr. 51, 1922.
17. Lubarsch, Bemerkungen zu der Arbeit Herzenbergs über die Skelettform der Niemann-Pickschen Krankheit. V A., 269. Bd., 3. Heft.

18. Moschkowitz, A case of Gauchers disease (Ref.). Kongreßzentralbl. f. innere Med., 40. Bd., 1926, p. 66.
19. Oberling, La maladie de Gaucher. Annales d'Anat. path., t. 3, No. 4, 1926.
20. Oberling und Woringer, La maladie de Gaucher chez le nourrissons. Revue franç. de pédiatrie, vol. 3, fasc. 4, 1927.
21. Pick, Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen (die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz. Erg. d. innern Med. u. Kinderheilk., Bd. 29, 1926, p. 519.
22. Pick, Über den Morbus Gaucher, seine Klinik, pathologische Anatomie und histiopathogenetische Abgrenzung, insbesondere gegen die lipoidzellige Splenohepatomegalie (Typus Niemann). Med. Klinik, Bd. 20 und 21, 1924/25.
23. Pick, Die Skelettform (ossuäre Form) des Morbus Gaucher. Veröffentlichungen aus der Kriegs- und Konstitutionspath. 1927, 17. Heft.
24. Pick, Über die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann-Pick als Stoffwechselerkrankung. Med. Klinik, 23. Jg., p. 1483.
25. Pick, Zur Histogenese der Gaucherzellen in der Milz. Virch. Arch., Bd. 254, p. 782, 1925.
26. Pick, Aussprache zu R. Mühsam: Zur Diagnose und chirurgischen Behandlung des Morbus Gaucher. Med. Klinik, Nr. 11, Jg. 1929.
27. Reber, Zur Splenomegalie Gaucher im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderhkd., Bd. 105, p. 277.
28. Rusca, Über den Morbus Gaucher. Zentralblatt f. Path., 32. Bd., 1922, p. 545.
29. Schittenhelm, Gauchersche Krankheit; Niemann-Picksche Krankheit Enzyklopädie der klin. Medizin, II. Bd, Blutkrankheiten.
30. Stamm und Fahr, Kurzer Bericht zur Frage der Splenomegalie Typus Gaucher (Ref.). Münchn. med. Wschr. 1923, Nr. 39, p. 1558.
31. Waugh und MacIntosh, The histiogenesis and nature of Gauchers disease (Ref.). Kongr. d. Zentralblätter, 36. Bd., 1924, p. 197.
32. Zadeck, Morbus Gaucher. Med. Klinik, Nr. 3, 1924, p. 78.